Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen

Der Einfluß der Durchblutung auf die enterale Resorption von Anilin, Antipyrin und Salicylsäure aus saurer Lösung im Jejunum der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Sauer
aus Schöntal/Jagst

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0115

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen

Der Einfluß der Durchblutung auf die enterale Resorption von Anilin, Antipyrin und Salicylsäure aus saurer Lösung im Jejunum der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Sauer
aus Schöntal/Jagst

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. K. Mörike

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Winne

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Uehleke

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODIK	2
1. Versuchstiere und Ernährung	2
2. Präparation	2
3. Substanzen und Perfusionslösungen	4
4. Analysen	5
5. Versuchsanordnungen	6
6. Darstellung und biometrische Bearbeitung der Ergebnisse	7
7. Berechnung der Parameter	9
ERGEBNISSE	10
1. Resorption bei konstanter mittlerer Durchblutung	10
2. Resorption bei Änderung der Durchblutung	12
3. Parameter A_1, A_2 und α	24
4. Histologische Befunde	26
DISKUSSION	29
ZUSAMMENFASSUNG	32
LITERATURVERZEICHNIS	34

EINLEITUNG

OCHSENFAHRT und WINNE (1969) untersuchten die Durchblutungsabhängigkeit der enteralen Resorption von Anilin, Antipyrin, Amidopyrin, Benzoe- und Salicylsäure. Sie perfundierten eine Darmschlinge der Ratte mit Pufferlösungen, die die aufgezählten Substanzen enthielten. Der pH dieser Lösungen lag unterschiedlich zwischen 6,0 und 8,0. Amidopyrin und Benzoesäure wurden auch in einer pH-3- bzw. pH-2,2-Pufferlösung perfundiert. Die saure Perfusionslösung wurde gewählt, weil sich dadurch der Ionisationsgrad der beiden Substanzen erheblich ändert. Benzoesäure liegt dann fast vollständig nicht ionisiert und Amidopyrin ionisiert vor. Bei neutralen Pufferlösungen ist es umgekehrt.

In dieser Arbeit wird über die Durchblutungsabhängigkeit der enteralen Resorption von Anilin, Antipyrin und Salicylsäure aus einer pH-2,2-Pufferlösung berichtet. Diese Experimente sollten die oben genannten Untersuchungen vervollständigen. Insbesondere sollte geprüft werden, ob die Divergenz der Durchblutungsabhängigkeit der Resorptionsrate bei unterschiedlicher Richtung der Durchblutungsänderung vom Ionisationsgrad abhängt, wie die Befunde mit Amidopyrin und Benzoesäure vermuten ließen. Darüberhinaus sollten die durchblutungsunabhängigen Permeabilitätskoeffizienten des Darmepithels für Anilin, Antipyrin und Salicylsäure bei saurer Perfusionslösung bestimmt werden.

METHODIK

1. Versuchstiere und Ernährung

Männliche Ratten vom Stamm Wistar (FW 48 Biberach), institutseigene Weiterzucht (konventionell). Ernährung: Altromin R, Wasser ad libitum. Durchschnittliches Gewicht der Versuchstiere 335 g (s = 32 g, N = 78). 16 - 20 Std. vor den Versuchen wurde den Tieren das Futter entzogen, um zur Versuchszeit einen leeren Darm vorzufinden. Das Trinkwasser wurde belassen. Weibliche Ratten desselben Stammes dienten als Blutspendetiere.

2. Präparation

Bei einer auf dem Rücken gelagerten Ratte in Urethannarkose (4,5 ml/kg einer 25 %igen Urethanlösung i.p.) wurde ein Bauchmittelschnitt durchgeführt und eine geeignete Jejunalschlinge (Abstand von der Flexura duodenojejunalis im Mittel 20 cm, s = 6 cm) vorgelagert (WINNE, 1966; OCHSENFAHRT u. WINNE, 1969). Diese Schlinge wurde auf einen mit isotonischer Kochsalzlösung getränkten Zellstofftupfer gelegt, der auf einer geheizten (38° C) flachen Wanne lag. Proximal und distal wurden Polyäthylenkanülen zur Perfusion so in die Schlinge eingebunden, daß die Gefäßverbindung zur Nachbarschlinge unterbrochen war und das Blut der Schlinge über eine einzige V. jejunalis abgeführt wurde. Diese Vene wurde möglichst nahe der V. mesenterica superior für die spätere Punktion zweimal unterschlungen. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß die arterielle Versorgung voll erhalten blieb und keinerlei Gefäße verletzt wurden. Eventuelle Nahrungs- und Schleimreste in der Jejunalschlinge wurden durch Spülung mit isotonischer Kochsalzlösung aus dem Darmlumen entfernt. Die

Polyäthylenkanülen wurden fixiert und die Darmschlinge mit Zellstoff, getränkt mit physiologischer Kochsalzlösung, abgedeckt.

Danach wurde ein medianer Halsschnitt zur Präparation der linken A. carotis, der Trachea und der rechten V. jugularis angelegt. Die A. carotis wurde nach cranial unterbunden und herzwärts eine Kanüle eingeführt und fixiert, ein PVC-Schlauch angeschlossen und über eine Hg-Säule der Blutdruck auf einem Russkymographen registriert (CONDON, 1951). Zusätzlich zur Spontanatmung wurden die Tiere durch eine Trachealkanüle künstlich beatmet (Rubber Bellows Respiration Unit, Fa. Palmer, London); Atemfrequenz 28/min.

Durch eine Injektion von 0,1 ml einer Heparinlösung (2 mg Vetren in 0,1 ml isotonischer Kochsalzlösung) in die rechte V. jugularis wurde das Versuchstier heparinisiert. Anschließend wurde an diese Stelle eine Kanüle eingebunden, durch die über eine Mikropumpe heparinisiertes Blut infundiert wurde (Type MP1, Fa. Bühler, Tübingen).

Die V. jejunalis wurde jetzt nach zentral abgebunden, mit einer Kanüle Nr. 12 punktiert und die Kanüle in der Vene festgebunden. Die Kanüle, deren Konus durch einen PVC-Schlauch ersetzt worden war, wurde fixiert. Das abtropfende venöse Blut wurde über einen optischen Tropfenzähler (Thorp Impulse Counter, Fa. Palmer, London) mit Registrierung auf einer Russtrommel in einem Becherglas zur späteren Verarbeitung aufgefangen. Präparationsdauer etwa 50 min.

Die die Substanzen enthaltende Pufferlösung wurde nach Erwärmung in einer Spirale (Wasserbad von 38° C) mit einer

Geschwindigkeit von 0,1 ml/min durch die Darmschlinge perfundiert (Perfusor, Fa. Braun, Melsungen). Das ausfließende Perfusat wurde in kleinen Reagenzgläsern aufgefangen.

Nach Ende des Versuches (s. Abschnitt 5) wurde die Darmschlinge gemessen (N = 78, Länge im Mittel 5,4 cm, s = 0,9 cm), das Feuchtgewicht (N = 78, Gewicht im Mittel 221 mg, s = 53 mg) und der Abstand von der Flexura duodenojejunalis bestimmt (Werte s.o.). Das Trockengewicht (im Mittel 60 mg, s = 16 mg) wurde nach 20 stündiger Trocknung im Abzug und anschließend 2 stündiger Trocknung bei 110° C im Wärmeschrank erhalten.

Zur histologischen Untersuchung wurden stichprobenhaft vor und nach der Perfusion je eine etwa 0,5 cm lange Probe aus der perfundierten Darmschlinge und bei Versuchsende außerdem eine Probe aus der nicht perfundierten Nachbarschlinge entnommen; Fixierung in 4 %iger Formaldehydlösung, Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

3. Substanzen und Perfusionslösungen

Salicylsäure (-carboxyl-^{14}C) (spez. Aktivität 35,7 mCi/mMol), 12,78 nMol/ml;
Anilin-hydrogen-sulfat-^{14}C (spez. Aktivität 39 mCi/mMol), 12,04 nMol/ml;
Antipyrin-N-methyl-^{14}C (spez. Aktivität 1,52 mCi/mMol), 328,7 nMol/ml.

Diese Substanzen wurden in einem Citronensäure-Na_2HPO_4-Puffer gelöst (GEIGY S. 277, Nr. 13, 1960). Die Osmolalität wurde mit Kochsalz auf 320 mosm/kg eingestellt (Osmometer, Fa. Knauer, Berlin).

4. Analysen

Zur Bestimmung der im Blut erscheinenden Radioaktivität wurden 50 µl in einem Probegläschen mit 0,2 ml n/10-NaOH-Lösung hämolysiert und anschließend mit 0,1 ml H_2O_2 entfärbt. Die Gläschen wurden gut verschlossen 15 min bei 50 - 55° C im Wärmeschrank aufbewahrt. Anschließend wurden 0,5 ml Hydroxide of Hyamine 10-X (Packard Instrument Company) zugesetzt und die Gläschen wieder bei 50 - 55° C (mindestens 2 Std.) gehalten. Nach Zufügen von 10 ml Scintillationsmischung (3 g PPO, 0,1 g Dimethyl-POPOP, 300 ml Äthanol ad 1000 ml Toluol) wurden die Proben zum Abklingen der Chemolumineszenz 10 - 15 Std. bei 38° C aufbewahrt.

Zur Messung der Radioaktivität von Perfusat bzw. Perfusionslösung wurden jeweils 100 µl in 10 ml Scintillationsmischung gelöst.

Die Auszählung sämtlicher Proben (Blut, Perfusat, Perfusionslösung) erfolgte im serienmäßigen Tri-Carb Liquid Scintillation Counting System Model 314 EX (Packard Instrument Company, Inc. La Grange, Illinois, U.S.A.). Meßzeit je Probe 10 min. Durch innere Standardisierung der Proben (je Probe 0,1 ml ^{14}C-Toluol) wurde die absolute Aktivität bestimmt.

5. Versuchsanordnungen

Die Versuche wurden nach einem der folgenden Schemata durchgeführt:

Schema 1: Konstante Durchblutung

Beginn	Darmperfusion				Ende
Vorperiode	1. Periode	2.Periode	3.Periode	4.Periode	
10 min	14 min	15 min	15 min	15 min	70min

Blut und Perfusat wurden in 4 Perioden zu je 15 Min. gesammelt.

Schema 2: Änderung der Durchblutung. Von hoher auf niedrige Durchblutung (Schema 2a) bzw. von niedriger auf hohe Durchblutung (Schema 2b).

Beginn	Darmperfusion						Ende
Vor-periode	1.Periode	Zwischen-periode	2.Periode	Zwischen-periode	3.Periode		
10 min	15 min	10 min	15 min	10 min	15 min		75 min

Blut und Perfusat wurden in 3 Perioden zu je 15 Min. gesammelt.

In den Versuchen nach Schema 2 wurde in der Vorperiode bzw. in den Zwischenperioden das gewünschte Niveau der Durchblutung eingestellt. Eine niedrige Durchblutung wurde durch Ausblutenlassen (2 - 3 ml) und eine niedrige Blutinfusionsgeschwindigkeit, eine mittlere oder hohe Durchblutung durch eine mittlere oder hohe Blutinfusionsgeschwindigkeit erreicht. Die durch den Tropfenzähler regi-

strierte Durchblutung auf dem Russkymographen diente dabei als Kontrolle.

Der Blutdruck war im allgemeinen mit der Durchblutung korreliert: Bei hoher Durchblutung betrug der Blutdruck bei N = 60 im Mittel 90 - 95 mmHg, s = 15 mm Hg, bei mittlerer im Mittel 70 mm Hg, s = 15 mmHg und bei niederer Durchblutung im Mittel 40 mm Hg, s = 10 mm Hg. "Mittlere" Durchblutung bedeutet hier nur einen willkürlich eingestellten mittleren Wert und braucht nicht notwendigerweise einer mittleren Durchblutung unter physiologischen Verhältnissen zu entsprechen. Für jede Substanz wurden jeweils 6 Versuche nach Schema 1, 10 nach Schema 2a und 10 nach Schema 2b durchgeführt. Die Reihenfolge der Versuche nach Schema 2 wurde randomisiert.

6. Darstellung und biometrische Bearbeitung der Ergebnisse

Die Durchblutung wurde durch Wägung des abfließenden Darmblutes aus der V. jejunalis bestimmt. Das Gewicht wurde mittels der Dichte (1,025 g/ml Spector, 1956) in ml umgerechnet und auf das Darmfeuchtgewicht und die Zeiteinheit bezogen: ml/min · g. Die Konzentration der Substanzen in Blut und Perfusat wurde mit Hilfe der spezifischen Aktivität aus der gemessenen Radioaktivität unter Quench-Korrektur mit innerem Standard berechnet und wird in nMol/ml angegeben. Die Messung der Radioaktivität erfaßt auch alle markierten Metabolite soweit evtl. ein Ab- oder Umbau in der Darmwand stattfindet. SCHANKER et al. (1957) konnten an Rattenmägen in vitro bei den hier untersuchten Substanzen keinen Abbau nachweisen und die Glucuronierung ist im Rattendünndarm sehr gering (SCHACHTER et al., 1959).

Als Erscheinensrate gilt die im Darmvenenblut erscheinende Substanzmenge einschließlich möglicher Metabolite. Sie ist das Produkt aus Durchblutung und Blutkonzentration und wird in nMol/min · g angegeben. Als Verschwindensrate gilt die aus dem Darmlumen verschwundene Substanzmenge, sie wird ebenfalls in nMol/min · g angegeben. Unter der Annahme, daß sich das Perfusionsvolumen nicht änderte (Wassernettoflux = 0), wurde die Verschwindensrate folgendermaßen berechnet: Perfusionsgeschwindigkeit mal (Konzentration der Perfusionslösung minus Konzentration des Perfusats) dividiert durch das Darmfeuchtgewicht.

Die biometrische Bearbeitung der Ergebnisse erfolgte durch eine Varianzanalyse (COCHRAN, 1957; LINDER, 1960; WEBER, 1964). Die Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) "insgesamt" wurde in die SAQ "zwischen den Tieren", die SAQ "zwischen den Perioden" und die SAQ "Rest" zerlegt. Die entsprechenden Durchschnittsquadrate (DQ) wurden im F-Test gegen das DQ (Rest) geprüft. Nur signifikante Ergebnisse ($P < 0{,}05$) sind in den Tabellen folgendermaßen angegeben: P* bedeutet ($0{,}01 < P < 0{,}05$), P** bedeutet $P < 0{,}01$. Standardfehler werden grundsätzlich mit dem $\pm$ Zeichen, Standardabweichungen immer in der Form s = ... angegeben. In den Tabellen bedeuten die Zahlenwerte in den Klammern ($\pm$ ...) den aus der SAQ (Rest) berechneten Standardfehler. Er wird beim Vergleich von Perioden einer und derselben Versuchsserie verwendet; werden dagegen Perioden aus Versuchen mit verschiedener Versuchsanordnung oder verschiedenen Arzneimitteln verglichen, sind die einzelnen Standardfehler "zwischen den Tieren" heranzuziehen.

7. Berechnung der Parameter

Die beiden Parameter A_1 und A_2 (s. Abschn. 3, Ergebnisse) der Gleichung für die Durchblutungsabhängigkeit der Resorptionsrate wurden aus den experimentellen Daten der Versuche nach Schema 2a (abnehmende Durchblutung) unter Heranziehung der entsprechenden Daten für eine Perfusionslösung mit einem pH von 6,0 bzw. 8,0 von OCHSENFAHRT und WINNE (1969) berechnet. Die Beschränkung auf diese Daten erfolgte wegen der abweichenden Durchblutungsabhängigkeit bei zunehmender Durchblutung (vgl. Abschn. 2, Ergebnisse). Die Gl. (1)* wurde nach der venösen Darmblutkonzentration C_B aufgelöst, da diese Größe als direkt gemessene, abhängige Variable fungiert. Die Parameter A_1 und A_2 und ihre Standardfehler wurden mit einer nichtlinearen Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate mit Hilfe des Gauß-Newton-Iterationsverfahrens aus den genannten Daten berechnet. Da Änderungen des pH im Lumen nur in k_1F_D und damit nur in A_1 eingehen, sind für jede Substanz 2 Paramter A_1 und nur ein Parameter A_2 ermittelt worden.

---

* (s. Abschn. 3, Ergebnisse)

ERGEBNISSE

1. Resorption bei konstanter mittlerer Durchblutung

In den drei Versuchsserien nach Schema 1 wurde die Durchblutung konstant gehalten (Tab. 1). Sie betrug im Mittel 1,75 ml/min·g (s = 0,42; N = 72).

Durch die Resorption sank die Substanzkonzentration (nMol/ml) der Perfusionslösung im Darmlumen ab und erreichte im Perfusat einen Wert von 85 % für Anilin und Antipyrin und von etwa 60 % für Salicylsäure. Im abfliessenden Venenblut war die Konzentration der resorbierten Substanzen relativ zu der in der Perfusionslösung gering: Anilin 3,5 %, Antipyrin 4 %, Salicylsäure 9 %. Vergleicht man die Verschwindens- und Erscheinensrate (nMol/min·g), so zeigt sich, daß etwa die Anilin- und Antipyrinmenge, die das Darmlumen verlassen hattem auch im Blut erschienen war. Dagegen verschwanden 5 - 10 % mehr Salicylsäure aus dem Darmlumen als im Blut abtransportiert wurden.

Obwohl die Durchblutung über einen Zeitraum von 60 min konstant gehalten wurde, nahm die Resorption der drei untersuchten Substanzen mit der Zeit ab. Die Verschwindensrate sank um 38 % (Anilin), 30 % (Salicylsäure) bzw. 21 % (Antipyrin); der Abfall der Erscheinenrate war etwas geringer: 25 % (Anilin), 15 % (Salicylsäure) und 13 % (Antipyrin). Ähnlich sank auch die Konzentration der Substanzen im Darmvenenblut. Entsprechend der Abnahme der Verschwindensrate stieg die Konzentration im Perfusat um 7 - 8 % für Anilin und Antipyrin und um 13 % für Salicylsäure an. Die größte zeitliche Änderung wurde

Tabelle 1. Durchblutung, Konzentration im venösen Darmblut und Perfusat, Erscheinensrate und Verschwindensrate von Anilin, Antipyrin und Salicylsäure bei konstanter mittlerer Durchblutung. Mittelwerte aus 6 Einzelwerten mit Standardfehler, in Klammern der aus der SAQ (Rest) berechnete Standardfehler. P = Signifikanzniveau für die SAQ (zwischen den Perioden). P*: $0,05 > P > 0,01$; P**: $P < 0,01$.

Substanz, Konzentration der Perfusionslösung	Periode	Durchblutung ml / min . g	Blut-Konzentration nMol/ml	Perfusat-Konzentration nMol/ml	Erscheinensrate nMol/min.g	Verschwindensrate nMol/min.g
Anilin	1	1,61 ± 0,08	0,46 ± 0,02	9,96 ± 0,20	0,74 ± 0.04	0,81 ± 0,05
12,04 nMol/ml	2	1,59 ± 0,08	0,45 ± 0,03	10.44± 0,13	0,71 ± 0,04	0,63 ± 0,04
pH 2,2	3	1,55 ± 0,07	0,42 ± 0,03	10,58± 0,12	0,64 ± 0,03	0,57 ± 0,03
	4	1,60 ± 0,08	0,37 ± 0,03	10,75± 0,17	0,58 ± 0,03	0,50 ± 0,04
		(± 0,02)	P**;(± 0,01)	P**;(± 0,06)	P**;(± 0,02)	P**;(± 0,02)
Antipyrin	1	2,12 ± 0,16	15,1 ± 2,1	263,5± 5,1	30,4 ± 2,5	35,1 ± 2,8
328,6 nMol/ml	2	2,20 ± 0,16	14,7 ± 2,2	273.7± 4.5	30,7 ± 3,2	29,5 ± 2,1
pH 2,2	3	2,15 ± 0,16	14,4 ± 2,2	277,3± 4,7	29,3 ± 3,1	27,2 ± 1,2
	4	2,09 ± 0,16	13,3 ± 2,2	282,6± 4.8	26,2 ± 3,2	24,2 ± 1,2
		(± 0,03)	P*;(± 0,3)	P**;(± 2,3)	P**;(± 0,9)	P**;(± 1,5)
Salicylsäure	1	1,56 ± 0,16	1,21 ± 0,13	7,30 ± 0,24	1,83 ± 0.18	2,11 ± 0,19
12,78 nMol/ml	2	1,49 ± 0,15	1,21 ± 0,12	7,84 ± 0,27	1,75 ± 0,16	1,89 ± 0,16
pH 2,2	3	1,51 ± 0,16	1,12 ± 0,10	8,23 ± 0,31	1,64 ± 0,15	1,73 ± 0.16
	4	1,51 ± 0,15	1,05 ± 0,07	8,45 ± 0,32	1,55 ± 0,14	1,65 ± 0,16
		(± 0,05)	(± 0,05)	P**;(± 0,14)	P**;(± 0,05)	P**;(± 0,06)

beim Anilin beobachtet, das bei einem pH von 2,2 zu 99,4 % in der ionisierten Form vorliegt. Salicylsäure ist bei diesem pH nur zu 13,6 und Antipyrin zu 15 % ionisiert.

Am Versuchsende war die Schleimhaut der perfundierten Schlinge von einer nicht unbeträchtlichen Schleimschicht bedeckt. Die Schleimproduktion wurde vermutlich durch die saure Perfusionslösung ausgelöst. Neutrale isotone Lösungen verursachen kaum eine Schleimbildung (WINNE; OCHSENFAHRT; unveröffentlichte Beobachtung).

2. Resorption bei Änderung der Durchblutung

In den Versuchen nach Schema 2a und 2b wurde die Durchblutung in drei Stufen von hohe auf niedrige Werte gesenkt bzw. von niedrige auf hohe Werte angehoben. Im Mittel (N = 60) betrug die Durchblutung in den einzelnen Stufen: 3,35 (s = 0,76), 1,87 (s = 0,42) und 0,52 (s = 0,12) ml/min·g; Tab. 2 und 3.

Allgemein zeigte sich bei den drei untersuchten Substanzen eine deutliche Abhängigkeit der venösen Blutkonzentration von der Durchblutung (Abb. 1 - 3, zum besseren Vergleich sind die Werte in den Abbildungen auf eine Konzentration von 50 nMol/ml in der Perfusionslösung umgerechnet worden). Wurde die Durchblutung von anfänglichen hohen Werten gesenkt, so stieg die Blutkonzentration signifikant an, wurde sie von niedriger Durchblutung aus erhöht, fiel die Konzentration im venösen Blut stark ab. Bei abnehmender Durchblutung stieg die venöse Blutkonzen-

tration von Anilin auf das Doppelte (1. Periode zu 3. Periode), von Antipyrin auf das 2,7 fache und von Salicylsäure auf das 4,5 fache an. Wurde dagegen die Durchblutung erhöht, sank die Konzentration bei Anilin auf ca. 1/4, bei Antipyrin auf fast 1/6 und bei der Salicylsäure auf etwa 1/8 der Ausgangskonzentration (Konzentration der 1. Periode) ab. Bezogen auf die Konzentration der Perfusionslösung wurde bei abnehmender Durchblutung (Schema 2a) bei Anilin ein Anstieg der venösen Blutkonzentration von 3,4 auf 7,4 %, bei Antipyrin von 3,2 auf 8,6 und bei der Salicylsäure von 5,4 auf 25 % beobachtet. Im umgekehrten Fall (ansteigende Durchblutung, Schema 2b) war die Durchblutungsabhängigkeit entsprechend: Die Anilinkonzentration fiel von 7,3 auf 1,7 %, Antipyrin von 8,4 auf 1,5 % und Salicylsäure von 26 auf 3,1 % ab. Die Durchblutungsabhängigkeit der Darmvenenkonzentration war für Salicylsäure stärker ausgeprägt als für Anilin und Antipyrin und war außerdem unabhängig von der Richtung der Durchblutungsänderung: die beiden Konzentrationskurven liegen innerhalb der Konfidenzbereiche (Abb. 3). Dagegen lagen die Anilin- und Antipyrinkonzentrationen bei mittlerer und hoher Durchblutung in den Versuchen mit zunehmender Durchblutung (Schema 2b) unter denen bei abnehmender Durchblutung (Schema 2a). Die Durchblutungsabhängigkeit der venösen Blutkonzentration war bei diesen beiden Substanzen verschieden, je nach Richtung der Durchblutungsänderung.

Die Darmperfusatkonzentrationen (Arzneimittelkonzentration im ausfließenden Perfusat) lagen entsprechend der unterschiedlichen Aufnahme der Substanzen in der Darmschlinge für Anilin zwischen 72 und 90 %, für Antipyrin zwischen 78 und 89 % und für die Salicylsäure zwischen 58 und 70 %, bezogen auf die Konzentration in der Per-

fusionslösung. Bei abnehmender Durchblutung (Versuchsschema 2a) stieg die Perfusatkonzentration ausschließlich an (bei Anilin um 24 %, Antipyrin um 13 %, Salicylsäure um 16 %). Das besagt: Je geringer die Durchblutung war, desto geringer war der Konzentrationsabfall der Perfusionslösung (Abb. 4 - 6). Wurde jedoch die Durchblutung erhöht (Versuchsschema 2b), blieben die Werte der Konzentrationen im ausfließenden Perfusat fast unverändert auf gleichem Niveau. Sie entsprachen im Mittel den Konzentrationswerten der 3. Periode (niedrige Durchblutung) nach Schema 2a.

Bei abnehmender Durchblutung (Schema 2a) zeigte die Erscheinensrate (nMol/ml) für Anilin einen Abfall um 67 % von Periode 1 auf Periode 3, für Antipyrin um 58 % und für die Salicylsäure um 31 %. Die Erhöhung der Durchblutung von niedrige auf mittlere Werte verursachte eine geringe Zunahme der Erscheinensrate von Anilin und Antipyrin. Eine weitere Steigerung der Durchblutung erhöhte die Erscheinensrate nicht mehr. Die Erscheinensrate von Salicylsäure blieb im Rahmen der Variabilität unverändert (Abb. 1 - 3).

Ähnlich verhielten sich die Verschwindensraten (Abb. 4 - 6). Sie zeigten bei Durchblutungsabnahme für Anilin einen Abfall um 62 %, für Antipyrin um 47 % und für Salicylsäure um 21 %. Erhöhte man die Durchblutung blieben bei allen Pharmaka die Verschwindensraten über die gesamte Versuchszeit innerhalb der Streuung unverändert.

Für Anilin und Antipyrin waren die Erscheinens- und Verschwindensraten jeweils von gleicher Größe, während bei der Salicylsäure die Erscheinensrate 7 - 15 % geringer war. Bei Anilin und Antipyrin wurde also die Substanzmenge, die aus dem Darmlumen austrat, vollständig auf dem Blutwege abtransportiert, bei der Salicylsäure dagegen nur 85 - 93 %.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die gemessenen Größen (Konzentration im venösen Darmblut und Perfusat, Erscheinens- und Verschwindensrate) in der Regel eine größere Abhängigkeit von der Durchblutung bei Verminderung als bei Vermehrung der Durchblutung zeigten.

Tabelle 2. Durchblutung, Konzentration im venösen Darmblut und Perfusat, Erscheinens- und Verschwindensrate von Anilin, Antipyrin und Salicylsäure bei abnehmender Durchblutung (Versuchsschema 2a). Mittelwerte aus 10 Einzelwerten mit Standardfehler, in Klammern der aus der SAQ (Rest) berechnete Standardfehler. P = Signifikanzniveau für die SAQ (zwischen den Perioden). P**: P<0,01.

Substanz. Konzentration der Perfusionslösung	Periode	Durchblutung ml/min.g	Blut-Konzentration nMol/ml	Perfusat-Konzentration nMol/ml	Erscheinensrate nMol/min.g	Verschwindensrate nMol/min.g
Anilin	1	2,84 ± 0,16	0,41 ± 0,03	8,64 ± 0,23	1,17 ± 0,10	1,42 ± 0,16
12,04 nMol/ml	2	1,59 ± 0,08	0,63 ± 0,05	9,76 ± 0,16	0,99 ± 0,09	0,94 ± 0,09
pH 2,2	3	0,44 ± 0,03	0,89 ± 0,08	10,71± 0,11	0,39 ± 0,05	0,54 ± 0,05
		P**;(± 0,08)	P**;(± 0,03)	P**;(± 0,13)	P**;(± 0,05)	P**;(± 0,08)
Antipyrin	1	3,54 ± 0,16	10,7 ± 0,9	258,1± 4,7	37,6 ± 3,6	37,4 ± 2,2
328,7 nMol/ml	2	2,03 ± 0,13	16,7 ± 1,0	274,6± 4,1	33,3 ± 2,2	28,6 ± 1,8
	3	0,57 ± 0,03	28,3 ± 1,8	291,7± 3,0	16,0 ± 1,1	19,6 ± 1,3
		P**;(± 0,08)	P**;(± 0,8)	P**;(±1,6)	P**;(± 1,8)	P**;(± 0,9)
Salicylsäure	1	3,27 ± 0,29	0,69 ± 0,03	7,36 ± 0,26	2,25 ± 0,23	2,50 ± 0,21
12,78 nMol/ml	2	1,80 ± 0,14	1,17 ± 0,04	7,97 ± 0,23	2,11 ± 0,17	2,21 ± 0,19
pH 2,2	3	0,51 ± 0,05	3,15 ± 0,18	8,53 ± 0,23	1,55 ± 0,12	1,95 ± 0,16
		P**;(±0,13)	P**;(± 0,09)	P**;(± 0,08)	P**;(± 0,08)	P**;(± 0,04)

Tabelle 3. Durchblutung, Konzentration im venösen Darmblut und Perfusat, Erscheinens- und Verschwindensrate von Anilin, Antipyrin und Salicylsäure bei ansteigender Durchblutung (Versuchsschema 2b). Mittelwerte aus 10 Einzelwerten mit Standardfehler, in Klammern der aus der SAQ (Rest) berechnete Standardfehler. P = Signifikanzniveau für die SAQ (zwischen den Perioden). P*: $0,05 > P > 0,01$; P**: $P < 0,01$.

Substanz, Konzentration der Perfusionslösung	Periode	Durchblutung ml/min·g	Blut-Konzentration nMol/ml	Perfusat-Konzentration nMol/ml	Erscheinensrate nMol/min·g	Verschwindensrate nMol/min·g
Anilin	1	0,49 ± 0,04	0,88 ± 0,05	10,8 ± 0,1	0,43 ± 0,04	0,57 ± 0,06
12,04 nMol/ml	2	1,76 ± 0,13	0,40 ± 0,04	10,7 ± 0,1	0,68 ± 0,06	0,63 ± 0,06
pH 2,2	3	3,23 ± 0,25	0,20 ± 0,02	10,7 ± 0,1	0,63 ± 0,07	0,64 ± 0,05
		P**;(± 0,11)	P**;(± 0,03)	(± 0,1)	P**;(± 0,04)	(± 0,03)
Antipyrin	1	0,52 ± 0,03	27,7 ± 1,4	285,5 ± 4,5	14,4 ± 0,9	20,0 ± 1,9
328,6 nMol/ml	2	1,80 ± 0,09	10,6 ± 0,8	290,8 ± 3,7	18,5 ± 0,9	17,3 ± 1,2
pH 2,2	3	3,29 ± 0,16	5,0 ± 0,3	291,3 ± 3,4	16,1 ± 0,5	17,1 ± 1,0
		P**;(± 0,07)	P**;(± 0,6)	P*;(± 1,6)	P**;(± 0,5)	P*; (± 0,9)
Salicylsäure	1	0,59 ± 0,03	3,27 ± 0,16	8,18 ± 0,23	1,89 ± 0,09	2,55 ± 0,13
12,78 nMol/ml	2	2,23 ± 0,15	0,79 ± 0,07	8,97 ± 0,27	1,70 ± 0,12	2,12 ± 0,18
pH 2,2	3	3,93 ± 0,29	0,39 ± 0,04	8,65 ± 0,16	1,51 ± 0,17	2,34 ± 0,20
		P**;(+ 0,13)	P**;(+ 0,09)	P**; (+ 0,15)	(+ 0,10)	P* ;(+ 0,10)

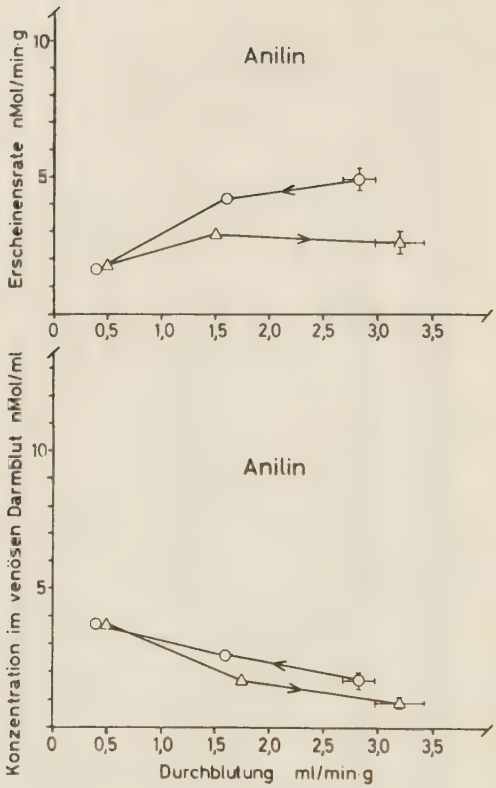

Abbildung 1. Venöse Blutkonzentration (unterer Teil) und Erscheinensrate im Darmvenenblut (oberer Teil) von Anilin bei einmaliger Perfusion einer Jejunalschlinge der Ratte in Abhängigkeit von der Durchblutung, pH der Perfusionslösung 2,2. Werte auf eine Konzentration von 50 nMol/ml in der Perfusionslösung umgerechnet. Eingezeichnet der Konfidenzbereich für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0{,}05$ unter Verwendung des Standardfehlers "Rest". Pfeile deuten die Richtung der Durchblutungsänderung an.

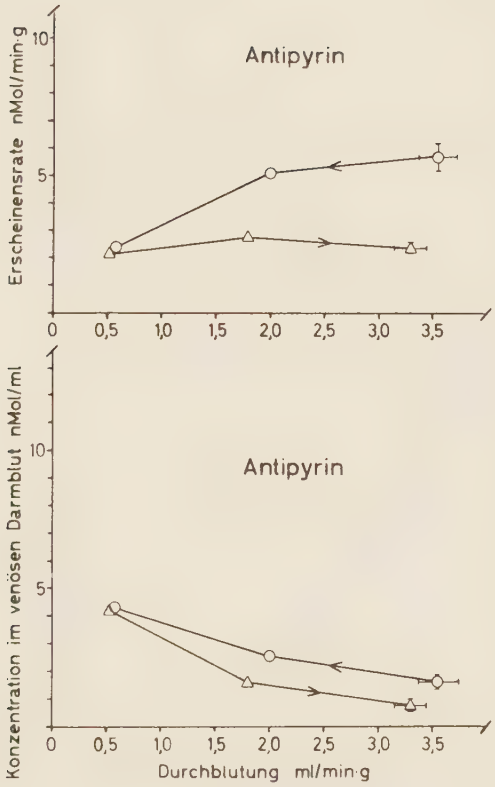

Abbildung 2. Venöse Blutkonzentration (unterer Teil) und Erscheinensrate im Darmvenenblut (oberer Teil) von Antipyrin bei einmaliger Perfusion einer Jejunalschlinge der Ratte in Abhängigkeit von der Durchblutung. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 1.

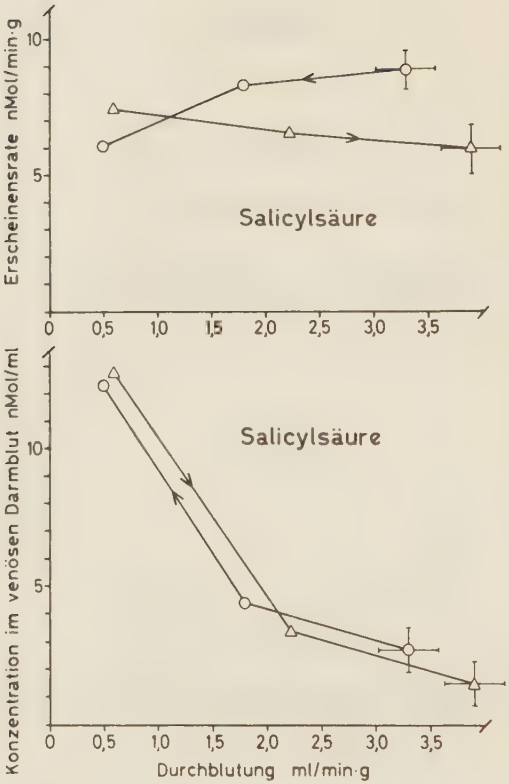

Abbildung 3. Venöse Blutkonzentration (unterer Teil) und Erscheinensrate im Darmvenenblut (oberer Teil) von Salicylsäure bei einmaliger Perfusion einer Jejunalschlinge der Ratte in Abhängigkeit von der Durchblutung. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 1.

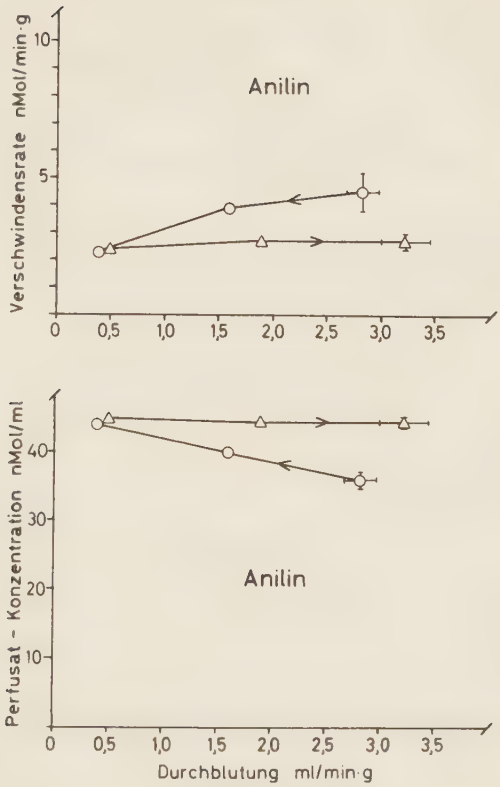

Abbildung 4. Perfusatkonzentration (unterer Teil) und Verschwindensrate aus dem Darmlumen (oberer Teil) von Anilin bei einmaliger Perfusion einer Jejunalschlinge der Ratte in Abhängigkeit von der Durchblutung.

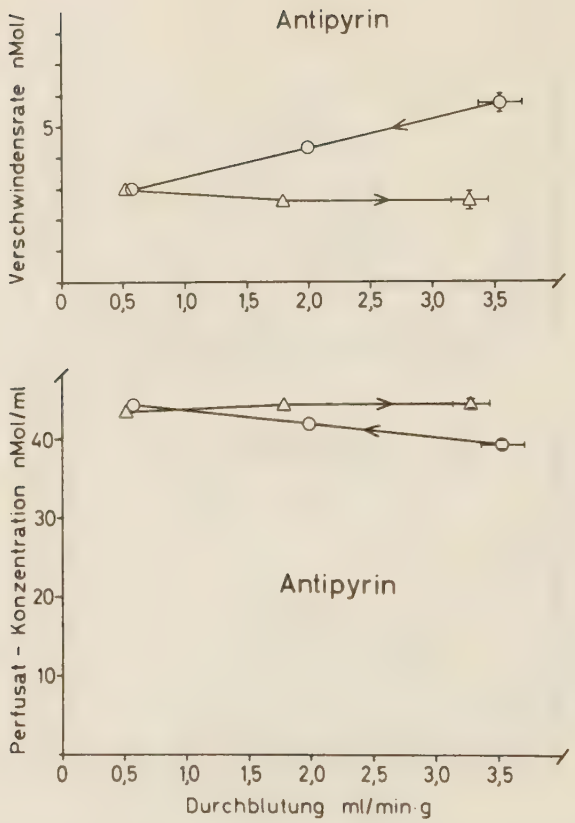

Abbildung 5. Perfusatkonzentration (unterer Teil) und Verschwindensrate aus dem Darmlumen (oberer Teil) von Antipyrin bei einmaliger Perfusion einer Jejunalschlinge der Ratte in Abhängigkeit von der Durchblutung.

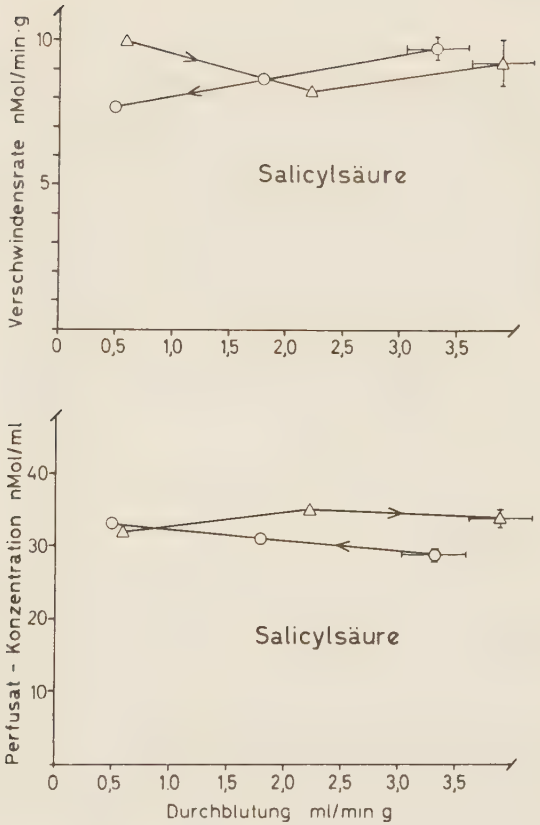

Abbildung 6. Perfusatkonzentration (unterer Teil) und Verschwindensrate aus dem Darmlumen (oberer Teil) von Salicylsäure bei einmaliger Perfusion einer Jejunalschlinge der Ratte in Abhängigkeit von der Durchblutung.

3. Die Parameter A_1, A_2 und α

WINNE und OCHSENFAHRT (1967) leiteten auf Grund theoretischer Überlegungen aus einem 3-Kammer-Modell (Darmlumen, Interstitium, Durchblutung) eine Gleichung ab, die die Abhängigkeit der Resorption eines Arzneimittels von der Durchblutung bei Perfusion einer Darmschlinge beschreibt. Für den Sonderfall eines fehlenden Wassermettofluxes lautet sie:

$$\Phi = C_B \cdot V_B = C_D \cdot V_D \left(1 - \exp \left[- \frac{A_1}{V_D \left(1 + \frac{A_2}{V_B} \right)} \right] \right) \qquad (1)$$

mit $$A_1 = k_1 F_D \qquad (2)$$

und $$A_2 = \frac{k_2 F_D}{\alpha \cdot a_1} \qquad (3)$$

Φ = Resorptionsrate (Erscheinen im Darmvenenblut) in Mol/min · g*

C_B = Konzentration im abfließenden Venenblut in Mol/ml

V_B = Durchblutung in ml/min · g*

C_D = Konzentration in der Perfusionslösung in Mol/ml

V_D = Perfusionsgeschwindigkeit im Darmlumen in ml/min·g*

k_1 = Permeabilitätskoeffizient des Epithels für die Richtung Lumen-Interstitium in ml/min · cm^2

k_2 = Permeabilitätskoeffizient des Epithels für die Richtung Interstitium-Lumen in ml/min·cm^2

α = Anteil des Blutes, das durch epithelnahe Kapillaren fließt

$a_1 = C_B/C_P$ = Quotient aus der Konzentration im Blut und der Konzentration des ungebundenen Anteils im Plasma

F_D = spezifische Darmoberfläche in cm^2/g*

---

* Darmfeuchtgewicht

Mit Hilfe der Gleichung (1) wurden aus den experimentellen Werten der Versuche nach Schema 2a (abnehmende Durchblutung) unter Heranziehung der entsprechenden Werte bei neutralen pH von OCHSENFAHRT und WINNE (1969) die Parameter A_1 und A_2 berechnet (Einzelheiten siehe Methodik, Abschnitt 7). Aus Tab. 4 ist zu entnehmen, daß $A_1 = k_1 F_D$, die Permeabilität des Epithels, kleiner war, wenn die Substanzen ionisiert angeboten wurden: Der Permeabilitätskoeffizient von Anilin und Antipyrin wurde kleiner, wenn diese Substanzen in saurer Lösung perfundiert wurden. Anilin war dann fast vollständig und Antipyrin zu 15 % ionisiert. In saurer Lösung mit einem pH von 2,2 ist die Salicylsäure nur zu 13,6 % ionisiert im Vergleich zu neutralen Lösungen, wo sie praktisch vollständig dissoziiert ist. Darum war der Permeabilitätskoeffizient bei Verwendung der sauren Lösung größer. Ein genauerer Vergleich der Permeabilitätskoeffizienten mit der jeweiligen Konzentration der nicht ionisierten Arzneiform zeigt aber, daß mit zunehmendem Ionisationsgrad zwar die Tendenz zu einer abnehmenden Permeabilität besteht, daß aber im einzelnen die beiden Größen quantitativ nicht parallel laufen.

Aus dem Parameter $A_2 = k_2 F_D / \alpha \; a_1$ kann "α" - unter der Annahme, daß $k_1 F_D = k_2 F_D$ und das Verhältnis Mucosadurchblutung zu Gesamtdurchblutung konstant bleibt - berechnet werden. Die errechneten Werte für "α" lagen für Anilin bei 0,12, für Antipyrin bei 0,18 und für die Salicylsäure bei 0,11 (s. Tab. 4), das bedeutet, daß ungefähr 10 bis 20 % des gesamten Blutes die epithelnahen Kapillaren durchfließt und am Abtransport beteiligt ist.

Die ermittelten Parameter dienten zur Berechnung geglätteter Kurven, die die Abhängigkeit der Arzneimittelresorption von der Durchblutung graphisch darstellen (Abb. 7). Die Anilin-und Antipyrinkurven verlaufen nahezu parallel. Sie steigen bei niederer Durchblutung von 0,1 bis 1 ml/min.g

stark an und flachen sich bei hoher Durchblutung (1,5 - 2,5 ml/min·g) mehr und mehr ab. Die Kurve für Salicylsäure verläuft im Bereich 0,1 - 0,5 ml/min·g sehr steil, während sie bei höheren Durchblutungswerten ziemlich flach verläuft. Bei einer Durchblutung von 1,0 - 1,5 ml/min·g besteht im Gegensatz zu den beiden Basen nur noch eine ganz geringe Durchblutungsabhängigkeit der Resorption. Durchblutungsänderungen oberhalb 2 ml/min·g beeinflussen bei allen Pharmaka die Resorption nur noch gering.

4. Histologische Befunde

Die histologischen Schnitte zeigten in den Versuchen nach Schema 2a und b, in denen eine 20 - 25 minütige Periode mit geringer Durchblutung vorlag, im wesentlichen die bereits von OCHSENFAHRT und WINNE (1969) beobachteten morphologischen Veränderungen: Epitheldefekte, Ablösungen des Epithelsaums und Zerstörungen einzelner Zottenspitzen. Diese Veränderungen wurden sowohl bei Schnitten aus perfundierten Darmschlingen als auch bei Kontrollschnitten aus benachbarten nicht perfundierten Darmschlingen gefunden und können daher als Folgen der Minderdurchblutung angesehen werden (s. später Diskussion).

Tabelle 4. Parameter A_1, A_2, α und $a_1 \cdot A_1 = k_1 F_D$ = Permeabilitätskoeffizient für die Richtung Lumen - Interstitium bezogen auf das Darmfeuchtgewicht (FG); $k_2 F_D$ = Permeabilitätskoeffizient für die Richtung Interstitium - Lumen bezogen auf FG; a_1 = Quotient aus der Konzentration im Blut und der Konzentration des freien Anteils im Plasma; α = Anteil des Bluts, das durch epithelnahe Kapillaren fließt. Berechnung der Parameter unter Heranziehung der Daten von OCHSENFAHRT und WINNE (1969), s. Methodik, Abschnitt 7; pKa-Werte nach KORTÜM et al. (1960) und PERRIN (1965); a_1-Werte nach OCHSENFAHRT und WINNE (1969).

	Molekulargewicht	pKa 25°C	pH	Ionisationsgrad %	$A_1 = k_1 F_D$ ml/min·g(FG)	$A_2 = \frac{k_2 F_D}{\alpha \cdot a_1}$ ml/min·g(FG)	a_1	α
Anilin	93,1	4,6	2.2	99.3	0.140±0.020	1,28 ± 0,25	1,85±0,14	0,12± 0,03
			8,0	~0	0,277±0,044			
Antipyrin	188,2	1,45	2,2	15	0,182±0,024	1,43 ± 0,27	1,08±0,04	0,18± 0,04
			8,0	~0	0,271±0,042			
Salicylsäure	138,1	3,0	2,2	13,6	0,207±0,015	0,247±0,048	4,90±0,43	0,11± 0,03
			6,0	~100	0,137±0,014			

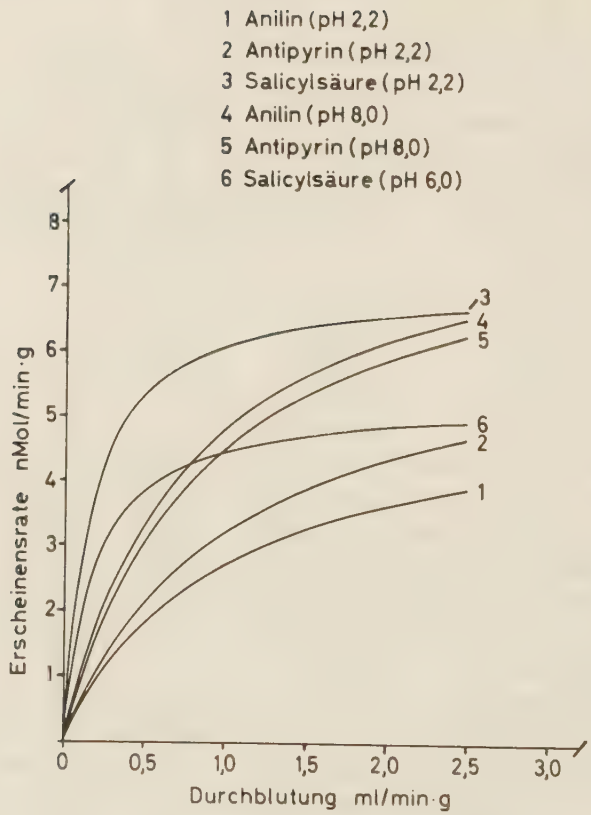

Abbildung 7. Anilin-, Antipyrin- und Salicylsäureresorption im Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Durchblutung bei luminaler Perfusion von Lösungen mit einem pH von 2,2 und 6,0 bzw. 8,0. Die Kurven wurden mit den Parametern A_1 und A_2 (Tab. 4) für eine Perfusionsgeschwindigkeit von 0,1 ml/min·g, einem Darmfeuchtgewicht von 400 mg und einer Konzentration der Perfusionslösung von 50 nMol/ml mittels Gleichung (1) berechnet.

DISKUSSION

Die hier untersuchte Durchblutungsabhängigkeit der Resorptionsrate von Anilin, Antipyrin und Salicylsäure bei Verwendung einer sauren Perfusionslösung mit einem pH von 2,2 diente als Ergänzung zu den Experimenten von OCHSENFAHRT und WINNE (1969), die die gleichen Substanzen in einer Pufferlösung mit einem pH von 8,0 bzw. 6,0 perfundiert hatten.

Im Prinzip entspricht die in diesen Versuchen gefundene Durchblutungsabhängigkeit der Resorption den theoretischen Voraussagen (WINNE und OCHSENFAHRT, 1967): Die Resorptionsrate (Erscheinen im Darmvenenblut) steigt mit zunehmender Durchblutung zunächst steil, dann immer weniger steil an, um einem Grenzwert zuzustreben (vgl. Abb. 7). Mit zunehmender Durchblutung nimmt die Durchblutungsabhängigkeit der Resorption ab. Für Salicylsäure ist bereits im Bereich einer mittleren Durchblutung (1 - 2 ml/min·g) der Grenzwert nahezu erreicht. Die Resorption wird nur noch wenig von der Durchblutung beeinflußt. Auch OCHSENFAHRT und WINNE (1969) fanden eine ähnliche Durchblutungsabhängigkeit der Salicylsäureresorption bei Verwendung einer Perfusionslösung mit einem pH von 6,0. Sie führten die geringe Durchblutungsabhängigkeit der Resorption bereits bei mittlerer Durchblutung auf die nicht unbeträchtliche Eiweißbindung der Salicylsäure zurück.

Sehr ausgeprägt war in diesen Versuchen der Einfluß der Richtung der Durchblutungsänderung auf die Durchblutungsabhängigkeit der Resorptionsrate. Eine abnehmende Durchblutung führte zur Verringerung der Resorptionsrate. Wurde aber beginnend mit geringer Durchblutung

diese erhöht, stieg die Resorption nur gering oder gar nicht an. Ebenso fiel die Abnahme der Resorption mit der Zeit bei konstanter Durchblutung auf. Diese Beobachtungen machten bereits OCHSENFAHRT und WINNE (1969) und stellten dabei fest, daß die Divergenz der Durchblutungsabhängigkeit dann auftrat, wenn die Arzneimittel in ionisierter Form angeboten wurden: Benzoesäure in einer pH-6,2-Pufferlösung und Amidopyrin in einer pH-3-Pufferlösung. Bei einer Perfusion in nicht ionisierter Form (Bezoesäure in pH-2,2-Pufferlösung, Amidopyrin in pH-7-Pufferlösung) verschwand die Divergenz. Bei einem pH von 2,2 sind Anilin fast vollständig, Antipyrin zu 15 % und Salicylsäure zu 13,6 % dissoziiert. Bei diesem pH wäre dann für Anilin eine Divergenz der Durchblutungsabhängigkeit zu erwarten, bei Salicylsäure und Antipyrin dürfte dieser Effekt nur gering sein. In den Versuchen wurde aber für alle 3 Substanzen eine etwa gleich große Divergenz beobachtet. Diese hängt also nicht unbedingt vom Ionisationsgrad ab. Es müssen noch weitere Faktoren eine Rolle spielen.

Eine Erklärung für die unterschiedliche Durchblutungsabhängigkeit der Resorptionsrate ist schwierig zu geben (vgl. auch OCHSENFAHRT und WINNE, 1969). Ein unterschiedliches Durchblutungsmuster in der Darmwand - geringere Mucosadurchblutung bei gleicher oder vermehrter Gesamtdurchblutung - nach einer Periode geringerer Durchblutung (vgl. FOLKOW u. Mitarb. 1964, JACOBSON u. Mitarb. 1966, 1967, VARRO 1965, 1966), würde eine geringere Resorptionsrate verursachen, müßte aber auf die Resorption aller Substanzen Einfluß nehmen. Bei einer Reihe von nicht dissoziablen Substanzen (WINNE und REMISCHOVSKY, in Vorbereitung) sowie Anilin und Antipyrin in einer pH-8-Pufferlösung (OCHSENFAHRT und WINNE, 1969) wurde kein Unterschied in der Durchblutungsabhängigkeit der Resorptionsrate gefunden.

Eine Minderdurchblutung verursacht eine Schädigung der Zotten (vgl. histologische Befunde; OCHSENFAHRT und WINNE, 1969; ROBINSON und Mitarb. 1966) und führt zu einer Hemmung aktiver Transportmechanismen (GUTHRIE und QUASTEL, 1956; ROBINSON 1966; ROBINSON und Mitarb. 1964, 1965, 1966). Eine Zottenschädigung könnte die Resorption verschiedener Substanzen unterschiedlich beeinträchtigen und so die unterschiedliche Divergenz der Durchblutungsabhängigkeit und die zeitliche Abnahme der Resorption verursachen. Ebenso könnte die beobachtete Schleimproduktion durch Vergrößerung des Diffusionswiderstandes wirken. Nachdem ein aktiver Transport von Benzoesäure im Darm nachgewiesen worden ist (JACKSON et al., 1970), ist ein solcher für Salicylsäure zu erwarten; für Anilin und Antipyrin ist er weder nachgewiesen noch ausgeschlossen worden. Eine Hemmung dieses Transportes durch die Periode mit geringer Durchblutung ist daher durchaus denkbar.

Es ist möglich, daß die aufgezählten Faktoren, die eine Divergenz der Durchblutungsabhängigkeit und eine zeitliche Abnahme der Resorptionsrate verursachen, in unterschiedlichem Ausmaß und wechselnd stark zu den genannten Effekten beitragen.

Die Verwendung einer sauren Perfusionslösung hatte eine Verminderung der Resorption von Anilin und Antipyrin und eine Erhöhung der Resorption von Salicylsäure zur Folge im Vergleich zu der Resorption aus weniger sauren Pufferlösungen (OCHSENFAHRT und WINNE, 1969), wie die Permeabilitätskoeffizienten (Tab. 4) zeigen. Da Basen in saurem Milieu stärker und Säuren weniger ionisiert sind, entsprechen die Ergebnisse der "pH-Partition-Theory" (HOGBEN et al. 1959, JACOBS et al. 1966), nach der die Arzneimittel in der nicht ionisierten Form die Zellmembran passieren. Eine genaue quantitative Analyse zeigte aber, daß die Permeabilitätsänderung geringer als die Konzen-

trationsänderung der nicht ionisierten Arzneimittelform war. Die hypothetische Annahme eines schmalen Bereiches an der Darmepitheloberfläche mit einem pH von 5,3, der durch die pH-Änderung im Darmlumen nur wenig beeinflußt wird (HOGBEN et al. 1959) würde die geringe Änderung der Permeabilitätskoeffizienten wenigstens teilweise erklären. Die Ergebnisse reichen aber nicht aus, diese Hypothesen zu stützen oder zu widerlegen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei Urethan-narkotisierten Ratten wurde eine Jejunumschlinge mit ^{14}C-markiertem Anilin, Antipyrin und Salicylsäure in isotonischer pH-2,2-Pufferlösung perfundiert.

2. Wurde die Durchblutung von etwa 3,4 auf 0,5 ml/min·g Feuchtgewicht gesenkt, dann nahm die Resorptionsrate der Substanzen ab. Wurde umgekehrt die Durchblutung von anfänglich niedrigen Werten auf hohe Werte gesteigert, dann stieg die Resorption nur gering an. Bei gleichbleibender mittlerer Durchblutung (1,75 ml/min·g) nahm die Resorptionsrate über einen Zeitraum von 60 min um 13 - 25 % ab.

3. Die Divergenz der Durchblutungsabhängigkeit und die zeitliche Abnahme der Resorptionsrate war unabhängig vom Ionisationsgrad, da sie bei allen drei untersuchten Pharmaka auftrat, obwohl Anilin vollständig und Antipyrin und Salicylsäure zu 13 - 15 % ionisiert angeboten wurde.

4. Die durchblutungsunabhängigen Permeabilitätskoeffizienten des Darmepithels bei einer sauren Perfusionslösung betrugen 0,140 $\pm$ 0,020 ml/min·g für Anilin, 0,182 $\pm$ 0,024 für Antipyrin und 0,207 $\pm$ 0,015 für Salicylsäure.

Zum Abschluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. D. WINNE für seine Ratschläge und freundliche Unterstützung herzlichst danken. Außerdem gilt mein Dank Herrn Diplom-Mathematiker W. SAUTTER für die unverzügliche und sorgfältige Ausarbeitung der Rechenprogramme.

LITERATURVERZEICHNIS

COCHRAN, W.G.: Analysis of covariance: its nature and uses. Biometrics 13, 261 - 281 (1957).

CONDON, N.E.: A modification of the conventional mercury manometer for blood pressure recordings. Brit. J. Pharmacol. 6, 19 - 20 (1951).

FOLKOW, B., D.H. LEWIS, O. LUNDGREN, S. MELLANDER, and I. WALLENTIN: The effect of symphatetic vasoconstrictor fibres on the distribution of capillary blood flow in the intestine. Acta physiol. scand. 61, 458 - 466 (1964).

GEIGY: Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. Basel: J.R. GEIGY 1960.

GUTHRIE, J.E., J.H.QUASTEL: Absorptions of sugars and amino-acids from isolated surviving intestine after experimental shock. Arch. Biochem. 62, 485 - 496 (1956).

HOGBEN, C.A.M., D.J.TOCCO, B.B. BRODIE and L.S. SCHANKER: On the mechanism of intestinal absorption of drugs. J. Pharmacol. exp. Ther. 125, 275 - 282 (1959).

JACKSON, M.J., Y.-F.SHIAU, M.M. CASSIDY: Benzoic acid transport by rat small intestine in vitro. Fed. Proc. 29, 595 (1970).

JACOBS, P., T.H.BOTHWELL and R.W. CHARLTON: Intestinal iron transport: Studies using a loop of gut with an artifidal circulation. Am. J. Physiol. 210, 694 - 700 (1966).

JACOBSON, E.D., R.H. LINFORD, M.L. GROSSMAN: Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic. J. clin. Invest. 45, 1 - 13 (1966).

JACOBSON, E.D., K.G. SWAN, M.I. GROSSMAN: Blood flow and secretion in the stomach. Gastroenterology 52, 414 - 420 (1967).

KORTÜM, G., W. VOGEL und K. ANDRUSSOW: Dissoziationskonstanten organischer Säuren in wässriger Lösung. Pure and Applied Chemistry: Butterworths, London: I, 189 - 563 (1969).

LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure, 3. Aufl., Basel: Birkhäuser 1960.

OCHSENFAHRT, H., und D. WINNE: Der Einfluß der Durchblutung auf die Resorption von Arzneimitteln aus dem Jejunum der Ratte. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 264, 55 - 75 (1969).

PERRIN, D.D.: Dissociation constants of organic basés in aqueous solutions London: Butterworths 1965.

ROBINSON, J.W.L.: Certain aspects of intestinal amino-acids absorption. Thèse de doctorat l'Université de Lausanne (1966).

ROBINSON, J.W.L., J.-A. ANTONIOLI, and V. MIRKOWITCH: The intestinal response to ischaemia. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 255, 178 - 191 (1966).

ROBINSON, J.W.L., J.-Cl. JEQUIER, F. TAMINELLI: The measurement of amino-acid absorption in vitro. Experimental studies and clinical perspectives. Gastroenterologia (Basel) 102, 292 - 299 (1964).

ROBINSON, J.W.L., J.-Cl. JEQUIER, J.-P. FELBER, V. MIRKOWITCH: Amino-acid absorption of the intestinal mucosa, its dependence on the blood supply and its recovery after ischemia. J. surg. Res., 5, 150 - 152 (1965).

SCHACHTER, D., D.J. KASS and T.J. LANNON: The Biosynthesis of Salicyl-glucuronides by tissue slices of various organs. J. biol. chem. 234, 201 - 205 (1959).

SCHANKER, L.S., P.A. SHORE, B.B. BRODIE, and C.A.M. HOGBEN: Absorption of drugs from the stomach. I. The rat. J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 528 - 539 (1957).

VARRO, V.: Die Beziehungen zwischen Resorption und Blutzirkulation im Dünndarm. Internist 7, 250 - 255 (1966).

VARRO, V., G. BLAHO, L. CSERNAY, I. JUNG, and F. SZARVAS: Effect of decreased local circulation on the absortive capacity of a small-intestine loop in the dog. Amer. J. dig. Dis. 10, 170 - 177 (1965).

WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik, 5. Aufl. Jena: VEB G. Fischer 1964.

WINNE, D.: Der Einfluß einiger Pharmaka auf die Darmdurchblutung und die Resorption tritiummarkierten Wassers aus dem Dünndarm der Ratte. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 254, 199 - 224 (1966).

" u. H. OCHSENFAHRT: Die formale Kinetik der Resorption unter Berücksichtigung der Darmdurchblutung. J. theor. Biol. 14, 293 - 315 (1967).

Lebenslauf

13.12.1941	Hartmut Sauer, geboren in Schöntal/Jagst als 5. Kind des Oberforstrat a. D. Dr. Walter Sauer und seiner Ehefrau Dr. Helmtrud Sauer geb. Friedrich.
1947 - 1949	Volksschule in Schöntal.
1949 - 1952	Volksschule in Schwäbisch-Hall.
1952 - 1962	Gymnasium bei St. Michael in Schwäbisch Hall, Abschluß: Abitur.
1962 - 1964	Bundeswehr, Abgang als Leutnant der Reserve.
1964 - 1969	Studium der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen.
28. 7. 1969	Staatsexamen für Zahnheilkunde in Tübingen.